

Aus der Forschungsabteilung für Elektronenmikroskopie  
der Freien Universität Berlin  
Leiter: Professor Dr. med. W. Schwarz

---

Elektronenmikroskopische Untersuchungen  
am endoplasmatischen Retikulum der  
exokrinen Pankreaszellen vom Frosch

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1963

vorgelegt von  
Margot Meese  
aus Döhlen

---



Aus der Forschungsabteilung für Elektronenmikroskopie  
der Freien Universität Berlin  
Leiter: Professor Dr. med. W. Schwarz

---

Elektronenmikroskopische Untersuchungen  
am endoplasmatischen Retikulum der  
exokrinen Pankreaszellen vom Frosch

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Margot Meese

aus Döhlen

Dekan: Professor Dr.med. Bernhard Schmidt

Referent: Professor Dr.med. Willy Schwarz

Korreferent: Professor Dr.med. Wilhelm Maßhoff

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 22.6.1963

## EINLEITUNG:

Bis in die letzten Jahrzehnte blieb der Einblick in die Beziehung zwischen Morphologie der Zelle und ihren Funktionen unzureichend. Durch die Entwicklung des Elektronenmikroskopes in Verbindung mit den neuen biochemischen Untersuchungsmethoden ist die Zelle in größerem Maße der experimentellen Forschung zugänglich geworden. Das bessere Auflösungsvermögen des Elektronenmikroskopes ermöglichte es, bis in die Größenordnungsbereiche der Zellbausteine einzudringen. Kern und Cytoplasma erscheinen uns im elektronenoptischen Bild in reichen Formen ihrer submikroskopischen Strukturen. Diese Strukturen der lebenden Zelle sind als Träger chemischer Prozesse äußerst empfindlich für eine Milieuänderung. Dabei drängt sich uns die Frage auf, in wie weit diese Strukturbilder der fixierten Zelle, die durch die neuen Methoden erfaßt werden können, den Strukturen in den lebenden Zellen gleichen. Es konnte nachgewiesen werden, daß die hochmolekularen Proteine und die lipoidreichen Grenzflächen der lebenden Zelle durch die Fixation relativ unverändert bleiben (BRACHET, 1957).

Die Anwendung der verschiedenen Methoden einschließlich der Elektronenmikroskopie kann uns also eine Vorstellung der Lebendstruktur geben.

Solange nur das Lichtmikroskop zur Verfügung stand, hielt man Kern und Cytoplasma auf Grund von Lebendbeobachtungen zuerst für homogene Substanzen. Von einer optischen Homogenität darf man nicht ohne weiteres auf eine strukturelle schließen, denn die verschiedensten Strukturteile können den gleichen Brechungsindex besitzen. Im Cytoplasma wurden dann durch Anwendung von Fixierungsflüssigkeiten und anschließenden Färbungen der Gewebsschnitte nur wenige Zellbestandteile aufgefunden, die Mitochondrien und der Golgiapparat. Sie wurden mit bestimmten Funktionen im Zellgeschehen in Zusammenhang gebracht. Daneben wurden noch Granula sichtbar, die man als Zelleinschlüsse be-

zeichnete, da sie meistens Produkte oder Vorprodukte der Zellsekretion darstellen.

Im elektronenoptischen Bild löste sich diese scheinbare Homogenität des Cytoplasmas in eine kompliziert gebaute Feinstruktur auf. Der Kern erscheint hier von zahllosen kleinen Partikeln angefüllt, die sich stellenweise eng zusammenlagern. Diese Verdichtung entspricht dann dem Nukleolus in der Lichtmikroskopie. Die Begrenzung bildet die Kernmembran (WATSON, 1955), die lange Zeit umstritten war.

Aus lichtmikroskopischen Untersuchungen am Pankreas war schon bekannt, daß der Kern in Abhängigkeit vom Sekretionszustand der Zelle seine Lage und Form ändert. In Zellen, die stärker mit Sekretgranula angefüllt sind, liegt der Kern platt gedrückt im basalen Zellabschnitt. Er rückt mit fortschreitender Zellentleerung apicalwärts und wird dabei bläschenförmig und heller.

Elektronenoptisch lassen sich im Cytoplasma Strukturen nachweisen, die unter dem Begriff "endoplasmatisches Retikulum" (PORTER, 1953) zusammengefaßt werden. Dieses Zellorganell bildet ein System aus Häuschen, Röhren und Cysternen. Es durchzieht das ganze Cytoplasma, und seine Membranen stehen in Verbindung mit der äußeren Kernmembran und der Zelloberflächenmembran. In manchen Zellen kommen solche Membransysteme so dicht gepackt vor, daß bereits lichtmikroskopisch sich diese Zellteile hervorheben. Sie haben vor allem mit der Sekretbereitung etwas zu tun. GARNIER (1899) nannte diese Zellbezirke Ergastoplasma.

An den Membranen des endoplasmatischen Retikulums sind häufig sehr dichte kugelige oder dreieckige 100 - 150  $\text{\AA}$  große Gebilde angelagert, die nach ihrem ersten Beobachter als Palade-Granula (PALADE, 1955) bezeichnet werden.

Bruchstücke des endoplasmatischen Retikulums und Palade-Granula erscheinen nach Ultrazentrifugation von Zellhomogenaten in der sogenannten Mikrosomenfraktion und stellen deren Hauptbestandteil dar. Die Palade-Granula enthalten einen hohen Anteil von Ribosenukleinsäuren, deshalb werden sie auch als RNS-Granula oder Ribosomen bezeichnet.

In das Cytoplasma der Pankreaszelle sind mehr oder weniger reichlich ungefähr  $1\mu$  große runde bis ovale Gebilde, die Zymogengranula, eingebettet. Wegen ihres stärkeren Lichtbrechungsvermögens wurde man schon frühzeitig auf diese Zelleinschlüsse aufmerksam. Claude BERNARD entdeckte sie 1856 im Pankreas. Ihre Beziehung zum Sekretionsprozeß stellte 1880 HEIDENHAIN heraus. Die Zymogengranula, die in ruhenden Zellen fast den ganzen Zellkörper ausfüllen, verschwinden während der Sekretabgabe. Die Zellbasis ist immer frei von Zymogengranula. Hier liegen lichtmikroskopisch gerade sichtbare Plasmafäden, die bündelartig geordnet von der Zellbasis bis zum Kern ziehen. Sie werden in der Lichtmikroskopie als Basalfilamente (SOLGER, 1884) bezeichnet und in Zusammenhang mit der Zymogengranulaentstehung gebracht. Diese Basalfilamente verschwinden nämlich, wenn sich die Zelle mit Zymogengranula anfüllt, und kommen wieder nach Entleerung des Sekretes.

Von den Cytologen sind schon seit längerer Zeit stäbchenförmige Gebilde, die Mitochondrien, im Cytoplasma beobachtet worden. Im lichtoptischen Bild erscheinen sie als fädige oder runde Körperchen, deren Durchmesser  $0,3 - 0,7\mu$  beträgt und deren Länge bis zu  $5\mu$  betragen kann. Sie sind im Pankreas und in anderen Drüsenzellen in größeren Mengen vorhanden (HIRSCH, 1955). In Kernnähe sind sie oft in Gruppen angeordnet. Im Phasenkontrastbild sind die Mitochondrien auch in lebenden Zellen zu erkennen. Sie können Eigenbewegungen innerhalb der Zelle ausführen. Ihr Form- und Lagewechsel wird besonders während der Zellteilung deutlich. Während in der Lichtmikroskopie aber nur ihre Form und Größe bestimmt werden konnte, war es in der Elektronenmikroskopie

möglich, auch die Innenstruktur dieser Zellorganellen aufzuklären. Hier konnten mehrere verschiedene Strukturtypen unterschieden werden, wovon der verbreitetste in Säugetierzellen der sogenannte Crista-Typ ist. Bei einer elektronen-optischen Betrachtung erscheinen diese Mitochondrien von einer doppelten Membran umhüllt, wovon die Innenmembran durch Faltungen Septen in das Innere des Mitochondriums abgibt, die man cristae mitochondriales nennt. Sie sind meist quer zur Längsachse angeordnet und reichen wechselnd tief ins Mitochondrieninnere hinein (PALADE, 1952, SJÖSTRAND, 1953).

Zwischen den cristae mitochondriales befindet sich eine homogene Substanz von wechselnder Dichte und Menge, die als Matrix bezeichnet wird. Eine zweite Strukturform stellt der Tubulus-Typ dar. An Stelle der Cristae ist das Innere des Mitochondriums mit Röhrchen, den tubuli mitochondriales, angefüllt, die regellos oder in verschiedener Packung liegen können. Sie hängen ebenfalls mit der Innenmembran zusammen. In aktiven Zellen, z. B. in sezernierenden Pankreaszellen können Mitochondrien Formänderungen zeigen (RIES, 1935, ALTMANN, 1957).

In der Nähe des Kernes befindet sich noch eine besonders ausgestattete Cytoplasmaregion, die bereits lichtoptisch als eine netzartig verzweigte Struktur erscheint und eine auffallende Osmiophilie besitzt. Dieser von GOLGI (1898) als "Apparato reticolare interno" bezeichnete Zellbestandteil ist von vielen Untersuchern mit der Sekretbereitung in Zusammenhang gebracht worden. Nach der Meinung einiger Autoren sollte es sich dabei aber um einen Artefakt handeln, der sich bei gleicher Behandlung der Präparate stets in gleicher Form einstellt (HIRSCH, 1939). Im Elektronenmikroskop werden in dieser Golgiregion Vakuolen von stark wechselnder Größe und Zahl sichtbar. In der Nachbarschaft liegen noch 3-8 parallel angeordnete Tubuli. Dieser ganze Komplex wird in der elektronenmikroskopischen Literatur als Golgizone bezeichnet. Im Gegensatz zu den Membranen des endoplasmatischen Retikulums besitzen diese Membranen des Golgiapparates eine größere Dicke ( $80 \text{ \AA}$ ) und tragen

nie einen Besatz von Palade-Granula (DALTON und FELIX, 1958). In sezernierenden Zellen sind solche Golgizonen besonders gut ausgebildet (PALAY, 1958).

Die Pankreaszellen beim Frosch sind bis jetzt noch nicht elektronenoptisch bearbeitet worden. In dieser Arbeit soll deshalb die Feinstruktur bei diesen Pankreaszellen untersucht werden. Dabei soll die Bedeutung des endoplasmatischen Retikulums für die Sekretbereitung berücksichtigt werden.

## MATERIAL und METHODIK :

Zur Untersuchung wurde Pankreas vom Frosch (*Rana esculenta*) genommen. Die 15-20 g schweren Tiere wurden durch Decapitation getötet.

Durch einen Längsschnitt wurde die Bauchhöhle eröffnet und das im Ligamentum gastroduodenale gelegene Pankreas freigelegt. Ein Teil des Gewebes wurde excidiert. Die zerkleinerten Gewebsteile wurden in gekühlter 1%iger Osmiumtetroxydlösung fixiert, die mit Veronalacetatpuffer auf ein pH von 7,5 eingestellt war. Nach einstündiger Fixierung wurde das Material in einem Veronalacetatpuffergemisch gewaschen und anschließend in 50%igem, 70%igem, 95%igem und absoluten Alkohol dehydriert. Über Nacht verblieb das Gewebe im absoluten Alkohol. Am folgenden Tage wurde das Gewebe zuerst für jeweils 3-4 Stunden in ein Alkohol-Aceton-Gemisch und dann in reine Acetonlösung gebracht. Danach wurde das Material in vorpolymerisiertes Plexiglas eingebettet und für 3 Tage im Brutschrank bei 60°C zur Polymerisation gebracht. Am Ultramikrotom von Porter-Blum erfolgte die Anfertigung der Dünnschnitte, wobei die Schnittdicke bei 0,5 - 0,6  $\mu$  lag.

Aufnahmen: Zeiß EM Typ 8/II bei einer Strahlenspannung von 40 KV.

Siemens Elmiskop I bei einer Strahlenspannung von 60 KV  
(Blenden 200/50).

## BEFUNDE:

Das Froschpankreas ist ein tubulo-azinöse Drüse, in deren Endstücken zwei verschiedene Zelltypen auftreten. Dunklere Zellen kommen neben helleren vor, wobei die dunkleren zahlenmäßig überwiegen. In den dunkleren Zellen liegen die intracellulären Strukturen dicht zusammengedrängt, in den helleren dagegen aufgelockert. Die Abbildung 1 zeigt ein Übersichtsbild mit den beiden Zellformen. Das Cytoplasma der Zellen ist von einem Hohlraumssystem, dem endoplasmatischen Retikulum (ER), durchzogen, deren begrenzende Membranen zum Teil dicht zusammengelagert sind. Dadurch erscheint das Lumen des ER eng und spaltförmig und ist mitunter kaum zu erkennen. Man hat den Eindruck von zwei nebeneinanderliegenden Membranen oder einer Doppellamelle. Bei dieser Form des ER liegt häufig eine Anzahl solcher enggedrückten Schläuche parallel geordnet. In den basalen Zellabschnitten herrscht diese Parallelanordnung des ER vor (Abbildung 2). Die Weite der Hohlräume kann zwischen 0,06 und 0,24  $\mu$  schwanken. Sie haben keinen Inhalt und werden durch die endoplasmatischen Membranen begrenzt, an deren Außenfläche die Palade-Granula sitzen. Das Cytoplasma ist bei dieser Basalstruktur auf schmale Streifen (0,06  $\mu$ ) zwischen den Schläuchen beschränkt, so daß die Palade-Granula zweier benachbarter ER-Hohlräume sich fast berühren. Die Mitochondrien, die in diesen Cytoplasmasträngen vorkommen, haben engen Kontakt mit den Palade-Granula der benachbarten Zeile des ER. Die Drüsenzellen werden vom daruntergelegenen Bindegewebe durch eine 600  $\text{\AA}$  dicke Basalmembran abgegrenzt (Abbildung 3), die einen gewundenen Verlauf hat. Der Interzellularraum der Drüsenzellen wird ebenfalls durch diese Basalmembran vom Bindegewebe und damit von der Gewebslymphe abgetrennt.

In der Kernregion und in den mittleren Zellabschnitten wird die Parallelanordnung des ER durch eine Wirbel- oder Geflechtanordnung abgelöst. Die Wirbelanordnung ist selten (Abbildung 4). Hier laufen die endoplasma-

tischen Schläuche spiralig. Das Zentrum kann durch die Einlagerung einer elektronenoptisch besonders dichten homogenen Masse gekennzeichnet sein. Meistens werden diese Zellteile aber von einem geflechtartigen ER durchzogen (Abbildung 4). Hier verzweigen sich die ER-Räume, wodurch der Eindruck eines Geflechtes zustande kommt. Das ist besonders deutlich ausgeprägt in der Umgebung des Zellkernes und in der apicalen Zellregion, in der sich die Zymogengranula befinden. Zwischen diesen Netzen des endoplasmatischen Retikulums liegen noch andere verschieden große Hohlräume, die von einer Membran begrenzt sind. Die Größe dieser Vakuolen schwankt zwischen  $400 \text{ \AA}^0$  und  $2,5 \mu$ , von denen die größeren zuweilen Verbindungen mit kleineren erkennen lassen. Besonders in den helleren Zellen sind diese Hohlräume recht zahlreich. Das Innere der meisten Hohlräume erscheint optisch leer. Nur in manchen Vakuolen liegt eine diffus verteilte Substanz von geringer elektronenoptischer Dichte.

Außen an den Membranen des ER haften die ca.  $100 - 150 \text{ \AA}^0$  großen Palade-Granula, die rund oder dreieckig sind. Der Abstand zweier benachbarter Granula schwankt zwischen  $100$  und  $300 \text{ \AA}^0$ . Diese Ribosomen können auch als freie Granula mit der gleichen Größe und Form im Cytoplasma unabhängig von den Lamellen aufgefunden werden. Die Palade-Granula an den Lamellen sind an manchen Stellen vermindert und können streckenweise sogar fehlen.

Die Zymogengranula befinden sich vor allem in den apicalen Zellabschnitten, während die Basalregionen davon frei bleiben. Dadurch kommt in der Lichtmikroskopie die deutliche Aufteilung der Pankreaszellen in eine hellere Außenzone und eine dunklere, körnige, lumenwärts gerichtete Innenzone zustande. Die Zymogengranula erscheinen elektronenoptisch als kreisförmige oder elliptische Körper, die annähernd homogen sind und eine wechselnde elektronenoptische Dichte haben (Abbildung 5). Der Längsdurchmesser der elliptischen Granula schwankt zwischen  $0,4$  und  $1,4 \mu$ . Im Inneren haben diese Zymogengranula häufig eini-

ge fleckige Aufhellungen, die miteinander verschmelzen können (Abbildung 5). Diese Zymogengranula sind meistens von einer Membran umgeben, die mit Palade-Granula besetzt ist und die in andere Membranen des ER übergehen kann. Mitunter kommt auch eine Doppellamelle als Begrenzung vor. Doch kann diese lamelläre Begrenzung der Zymogengranula auch einmal fehlen.

Das ER nimmt im apicalen Teil der Zelle, in der Nähe des Lumens, wieder eine andere Gestalt an. Die Hohlräume des ER werden hier enger. Seine Schläuche zerfallen in Ketten von kleinen schmalen Bläschen (Abbildung 6), die dann in der Nähe der Zelloberfläche in größeren Gruppen zwischen den Zymogengranula liegen. Ihre Anordnung deutet noch ihre Herkunft an. Die Zelloberflächenmembran am Drüsenlumen hat eine Dicke von  $60 \text{ \AA}$ . Im Lumen liegt eine homogene Masse, die nur wenig elektronendicht ist.

Die Mitochondrien sind rund oder länglich oval und von zwei Membranen umgeben, deren durchschnittliche Dicke  $50 \text{ \AA}$  und die Spaltbreite zwischen diesen Membranen ca.  $80 \text{ \AA}$  beträgt. Der Längsdurchmesser der Mitochondrien schwankt zwischen  $0,6$  und  $2,0 \mu$ , ihr querer zwischen  $0,2$  und  $0,5 \mu$ . In den helleren Zellen des Drüsenacinus überwiegen die länglichen, in den dunkleren die gedrungenen runden Formen der Mitochondrien.

Die Golgizone liegt in der Nähe des Kernes. Sie besteht aus 3-5 schmalen langen Schläuchen, deren Membranen keine Palade-Granula besitzen (Abbildung 5). In der Nähe liegen noch einige Vesikel und Granula.

Der Zellkern hat eine Doppelmembran, davon ist jede einzelne ca.  $80 \text{ \AA}$  dick. Der Durchmesser des Spaltraumes zwischen beiden Membranen schwankt zwischen  $70$  und  $500 \text{ \AA}$ . Das Kerninnere läßt an einzelnen Stellen, besonders in der Nähe der Kernmembran und in zentralen Regionen, Anhäufungen von ca.  $150 \text{ \AA}$  großen Partikeln erkennen. Zwischen diesen Anhäufungen liegen die Partikel mehr oder weniger ungeordnet verstreut.

## DISKUSSION:

Das Cytoplasma wird von einem dreidimensionalen Hohlraumsystem, dem endoplasmatischen Retikulum, so dicht durchzogen, daß nur schmale Bezirke vom eigentlichen Cytoplasma übrigbleiben. Diese Cytoplasma-  
brücken enthalten noch die zahlreichen Palade-Granula, die außen auf den Membranen liegen. Das Cytoplasma der Pankreaszellen ist reich an Ribonukleinsäuren, wie BRACHET (1957) mit Ribonuklease nachweisen konnte. Die genaue Lokalisation der Ribonukleinsäuren ergab sich aus Beobachtungen mit der Zellfraktionstechnik, deren Mikrosomenfraktion den größten Gehalt an Ribonukleinsäuren hat. DALTON (1956) zeigte, daß diese Formelemente von Ribonuklease verdaut werden. Die Palade-Granula konnten als Ribonukleotid-Phospholipid-Protein-Komplex identifiziert werden. Wegen des hohen Ribonukleinsäuregehaltes färbt sich der Kern mit dem basophilen Farbstoff Haematoxylin an. Ebenso muß sich das Cytoplasma, das sehr viel Ribonukleinsäuren enthält, mit Haematoxylin blau anfärben. Man spricht dann vom basophilen Cytoplasma, das in solchen Zellen beobachtet werden kann, die viele Palade-Granula in ihrem Cytoplasma besitzen. Auf eine Beziehung zwischen Nukleinsäuregehalt des Cytoplasmas und Proteinsynthese wies erstmalig BRACHET hin (1957). Er fand nämlich, daß diejenigen Zellen, die reichlich Eiweiß produzieren, auch eine hohe Konzentration an Ribonukleinsäuren besitzen. Bei den exokrinen Pankreaszellen handelt es sich um solche Zellen.

Im elektronenmikroskopischen Bild unterscheidet sich die Form des endoplasmatischen Retikulums in den einzelnen Zellbereichen. In den von Zymogengranula freien Bezirken überwiegt die Parallelanordnung des ER. Zwischen den Zymogengranula erscheint dagegen das ER aufgelockert und netzig angeordnet. Dadurch erweckt es den Eindruck, als habe sich das ER mit den Palade-Granula bei der Synthese der Zymogengranula, der Vorstufe des eiweißreichen Sekretes, verbraucht. Beim Pankreassekret des Frosches handelt es sich dabei nach HEMPELMANN (1908) u. a. um Trypsin, Steapsin und Amylase.

Den Vorgang dieser Eiweißsynthese erklärt man sich nach den Forschungsergebnissen von LANG (1958) und SIEKEVITZ (1959) in folgender Weise: Die Aminosäuren werden zunächst in eine aktivierte Form, das Aminoacyladenylat, übergeführt. Das geschieht unter der Einwirkung spezifischer Enzyme und in Gegenwart von ATP. Diese aktivierten Aminosäuren werden an freie RNS-Moleküle gebunden und gelangen danach zu den Palade-Granula, die an den endoplasmatischen Membranen liegen. Unter Abspaltung der Adenylate werden sie hier an Nukleinsäuren und Nukleoproteide gekettet.

Anscheinend sind die freien RNS-Moleküle in der Lage, die Aminosäuren auf die aufgehefteten Palade-Granula zu übertragen, die dabei als Matrize wirken. Die Aminosäuren werden untereinander verkettet und dann als Polypeptide abgegeben. Die Ribonukleinsäuren, die bei dieser Synthese aufgebraucht werden, liefert anscheinend der Kern nach. An einigen Stellen kann eine Abgabe von Kernsubstanzen an das Cytoplasma durch die Poren in den Kernmembranen erfolgen. WATSON machte 1954 schon auf diese Verbindung zwischen Zellkern und Cytoplasma aufmerksam. Der Übertritt von Nuklearsubstanz in das Cytoplasma konnte durch biochemische Untersuchungen mit radioaktiven Substanzen bestätigt werden. Die radioaktiv markierten Aminosäuren erscheinen zunächst in den Ribonukleinteilchen des Nukleolus und erst einige Zeit danach auch im Cytoplasma. BECKER (1957) beschreibt bei seinen lichtoptischen Untersuchungen am Pankreas ein Anschwellen des Nukleolus zu einer sogenannten Nukleolarblase während der Sekretion. Der Nukleolus wird dabei peripherewärts verschoben. Mitunter handelt es sich nur um kleine Nukleolaranteile, die in Form von Ausläufern oder Knospen sich der Kernmembran nähern. Der Nukleolus stellt sich elektronenoptisch als eine dichte Anhäufung kleiner osmiophiler Partikel dar. Mit den Palade-Granula des Cytoplasmas stimmen sie in Form und Größe überein. Die Zellen, die mit Zymogengranula angefüllt sind, lassen meist auch einen deutlich ausgeprägten Nukleolus erkennen. Man hat den Eindruck, als

ob sich Nukleolaranteile zur Kernmembran vorschieben. LEHMANN (1955) sieht in der Größe des Nukleolus ein Maß der Leistungsbereitschaft der Zelle zur Proteinsynthese. Die zentrale Lage der Mitochondrien läßt vermuten, daß sie maßgeblich an den Zellfunktionen beteiligt sind. BERNHARD und ROULLER haben bereits 1956 auf die Anlagerung der Mitochondrien an das endoplasmatische Retikulum aufmerksam gemacht und eine funktionelle Beziehung zwischen beiden Strukturen vermutet. Wie SIEKEVITZ (1958) zeigen konnte, sind die Palade-Granula nur in Gegenwart atmender Mitochondrien fähig, markierte Aminosäuren in das Eiweiß einzubauen. Es ist deshalb erklärlich, daß die Mitochondrien in der Nähe des endoplasmatischen Retikulums liegen, weil an diesen Stellen eine aktive Eiweißsynthese abläuft und energiereiche Phosphate benötigt werden. Bei der Betrachtung der Form der Mitochondrien fällt auf, daß sie in überwiegender Zahl rundoval erscheinen. Die länglichovalen Formen sind selten. EDLUND und EKHOLM (1959) beschrieben in den Pankreaszellen der Maus vorwiegend stäbchenförmige Mitochondrien. Im Meerschweinchenpankreas treten die gleichen Formen auf. Im menschlichen Pankreas kommen hauptsächlich runde und ovale Formen vor. Die runden Mitochondrien hat man als ein Zeichen besonderer Zellaktivität angesehen, die länglichen dagegen als Ausdruck der Zellruhe. Die runden lassen eine höhere Fermentaktivität erkennen im Gegensatz zu den ovalen Formen. Lichtoptisch beobachtete BECKER (1957) an den Pankreaszellen eine Quellung der Mitochondrien, die sich dabei zu perlschnurartigen Gebilden umwandelten. Die Quellung tritt ein, nachdem sich der Nukleolus der Kernmembran genähert und Ribonukleotide an das Cytoplasma abgegeben hat.

In welcher Weise der Golgiapparat an den Zellfunktionen beteiligt ist, konnte noch nicht völlig geklärt werden. Ursprünglich nahm man an, daß die Proteine in der Golgiregion ihre letzte Synthesestufe durchlaufen. MARSHALLS Untersuchungen (1954) schienen eine Bestätigung dieser Meinung zu sein. Er stellte spezifische Antikörper gegen die von den Pankreaszellen gebildeten Proteine her. Die Antikörper kennzeichnete

er mit Fluoreszein und untersuchte sie im Fluoreszenzmikroskop. Nach seinen Beobachtungen tauchten die Enzyme und deren Vorstufen vorwiegend in der Golgiregion der Zelle bzw. in den dort gelagerten Zymogengranula auf. Die Tatsache, daß in den Golgizonen die Palade-Granula fehlen, die zur Synthese der Proteine unentbehrlich sind, spricht gegen diese Annahme. Anscheinend stellt die Golgizone nur einen Speicherungs-ort dar. Die bei den Zellfunktionen anfallenden Endprodukte sollen dort an Eiweißträgersubstanzen gebunden werden. Dadurch kann die Zelle vor schädigenden Einflüssen geschützt werden (ALTMANN, 1957). SIEKEVITZ (1959) spricht von einem "Membranpool" der Zellen. CARO (1961) konnte erstmalig den Weg des synthetisierten Eiweißes in der Pankreaszelle autoradiographisch-elektronenmikroskopisch verfolgen. Er konnte die Rolle des Golgiapparates bei der Eiweißsekretion bestätigen.

Die Zymogengranula sind als Stapelprodukt der gebildeten Eiweiße anzusehen. In ihnen sind die Proteine, die von der Zelle im endoplasmatischen Retikulum mit Palade-Granulabesatz gebildet wurden, aufgestapelt. Die Zymogengranula lösen sich zum Teil auf und können Sekretvakuolen bilden, ebenso wie es in den Parotiszellen (HOFMANN, 1959) beschrieben wurde. Das eiweißreiche Sekret wird danach entweder in Form gelöster Substanzen in das Ductuslumen abgegeben, oder die Zymogengranula werden im Ganzen in das Lumen ausgestoßen. Die Ursachen für das Zustandekommen der dunkleren Zellen sind noch unklar. Sie haben wahrscheinlich ihre flüssige Phase zum größten Teil abgegeben, doch sind ihre Zellorganellen intakt und nur stark zusammen geschoben.

## ZUSAMMENFASSUNG:

Nach einer einleitenden Gegenüberstellung der Zellmorphologie im licht- und elektronenoptischen Bild wurden die einzelnen Zellorganellen in den exokrinen Pankreaszellen des Frosches beschrieben.

Das Cytoplasma wird von einem membranbegrenzten Hohlraumssystem, dem endoplasmatischen Retikulum, durchzogen. Es zeigt stellenweise verschiedene Anordnungsformen. In den Basalabschnitten der Zelle herrscht die Parallelstruktur vor. Die Wirbelanordnung ist seltener und findet sich in der Nachbarschaft des Kernes. Am häufigsten tritt die netzartige Strukturform auf, sie bevorzugt die Umgebung der Zymogengranula im apicalen Zellabschnitt.

Hinsichtlich der elektronenoptischen Dichte lassen sich zwei Zelltypen unterscheiden, die helleren von den dunkleren. In den dunklen Zellen erscheinen die intracellulären Strukturen eng zusammengedrängt, in den helleren dagegen aufgelockerter mit zahlreichen Hohlräumen.

An dem Netzwerk des endoplasmatischen Retikulums haften die Palade-Granula, die sich als ein Ribonukleotid-Phospholipid-Protein-Komplex erweisen. Außerdem treten Palade-Granula unabhängig vom endoplasmatischen Retikulum frei im Cytoplasma auf. Die Palade-Granula lassen folgende Eigenheiten und Beziehungen zu den anderen Zellorganellen erkennen:

1. Sie finden sich nur an den Stellen, wo eine Eiweißsynthese abläuft. In der Golgiregion fehlen sie.
2. Die Palade-Granula bilden die Matrize für die Bildung des eiweißreichen Sekretes. Bei ihrer Synthese wird das endoplasmatische Retikulum zusammen mit den Palade-Granula verbraucht.
3. Die Synthese ist an die Gegenwart von Mitochondrien gebunden. Es überwiegen die runden Mitochondrienformen, die als

Ausdruck besonderer Zellaktivität angesehen werden.

4. Die Endprodukte der in den Palade-Granula synthetisierten Proteine werden in den Zymogengranula gestapelt. Die Zymogengranula sind in den apicalen Zellabschnitten angereichert.
5. Die Neubildung der durch die Synthese aufgebrauchten Palade-Granula erfolgt anscheinend durch Nachlieferung von Ribonukleinsäuren aus dem Zellkern. Im Kern treten Partikel auf von gleicher Form und Größe wie die Palade-Granula. Zwischen Kern und Cytoplasma bestehen Verbindungen (Poren), so daß an diesen Stellen ein Übertritt von Substanzen in das Cytoplasma angenommen werden kann.

## LITERATUR

- ALTMANN, H.W.: Morphologie der Wechselwirkung von Kern und Cytoplasma. Klin. Wschr. 1955.
- ALTMANN, H.W.: Allgemeine Morphologie der Zelle. Aus: Hdb. d. gesamten Haematologie. 2. Aufl. Bd. I, 85-128. Verlag Urban u. Schwarzenberg München, Berlin und Wien. 1957.
- AMMON, R. und DISCHERL, W.: Fermente, Hormone, Vitamine. 1948.
- BECKER, V.: Sekretionsstudien am Pankreas. Georg-Thieme-Verlag. Stuttgart. 1957.
- BERNARD, C.: Mémoire sur lepancreas. C. R. Acad. Sc. Paris. Supplém. T. I. 1856.
- BRACHET, J.: Biophysical Cytology. New York. Acad. Press. 1957.
- CARO, L.: Electron microscopic radioautography of thin sections: the Golgizone as a site of protein concentration in pancreatic acinar cells. Journ. of Biophys. and Biochem. Cytol. 10. New York. 1961.
- DALTON, A. J. and FELIX, M. D.: Biophys. and Biochem. Cytology. 2, 79-83. 1956.
- EDLUND, Y. and EKHOLM: Microstructure and Ultrastructure of Human Pancreas. Journ. of Ultrastruct. research, 4, 1959.
- GARNIER, Ch.: Contricution à l'étude de la structure et du fonctionnement des cellules glandulaires séreuses. Thèse de Nancy. 1899.
- GAUPP, O.: Anatomie des Frosches. Braunschweig. 1904.
- GEWALT, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die intercellulären Sekretröhrchen der menschlichen Parotis. Berlin. 1960.
- GOLDSCHMIDT, R.: Der Chromidialapparat lebhaft funktionierender Gewebszellen. Zoolog. Jb. 21. 1904.
- GOLGI, C.: Opera omnia. Milano. M. Höpli. 1903.
- HEIDENHAIN, M.: Physiologie der Absonderungsvorgänge. Hdb. d. Physiologie v. L. Hermann Bd. 5. 1880.

- HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle. Jena. 1907.
- HEMPELMANN, F.: Der Frosch. 1908.
- HIRSCH, G. Ch.: Form- und Stoffwechsel der Golgi-Körper. Berlin. Gebr. Bornträger. 1939.
- HIRSCH, G. Ch.: Die Fließbandarbeit in der exokrinen Pankreaszelle bei der Produktion von Enzymen. Naturwissenschaften 47, 25-35. 1955.
- HOFMANN, M.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Sekretgranula der serösen Drüsenzellen in der Parotis. Berlin. 1959.
- JULES, M. and WEISS, M. D.: The Ergastoplasm. Its fine structure and relation to protein synthesis as studied with the electron microscope in the pancreas of the swiss albino mouse. Washington. 1953.
- KLEIN, E.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Struktur des Zellkerns und der Lebenserscheinungen der Drüsenzellen. Zbl. Med. Wiss. 17. 1879.
- LANG, K. und SIEBERT, G.: Über die Energielieferung durch Glykolyse und ATP-Spaltung. Biochem. Ztschr. Bd. 322, 196-205. 1951.
- LANG, K.: Lokalisation der Fermente und Stoffwechselprozesse in den einzelnen Zellbestandteilen und deren Trennung. Aus: Mikroskopische und chemische Organisation der Zelle. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg. 24-47. 1952.
- LANG, K.: Die Eiweißsynthese im Organismus. Hippokrates 29. Jg. H. 14, 1-8. 1958.
- LEHMANN, F. E.: Mikroskopische und submikroskopische Bauelemente der Zelle. Aus: Mikroskopische und chemische Organisation der Zelle. S. 2-23. Springer-Verlag, Berlin. 1952.
- LEHMANN, F. E.: Die submikroskopische Organisation der Zelle. Klin. Wschr. 33 H. 13/14, 294-300. 1955.
- MARSHALL, J. M.: Experiment. Cell Res. 6, 240. 1954.
- de MOULIN, F.: Über die Struktur des Zellprotoplasmas. Ztschr. f. Zellen- und Gewebelehre. Bd. I, 507-516. Springer-Verlag, Berlin. 1924.
- OPPEL, A.: Bauchspeicheldrüse. Aus: Lehrb. d. mikroskopischen Anatomie d. Wirbeltiere. 742. 870. Jena. 1900.

- PALADE, G. E.: A small particulate component of the cytoplasm. Journ. Biophys. Biochem. Cytol. I, 59-68, 1955.
- PALADE, G. E.: The endoplasmic reticulum. J. biophys. and biochem. Cytol. 2, Nr. 4, 85-98. 1956.
- RIES, E. und GERSCH, M.: Biologie der Zelle. Taubner-Verlag. Leipzig. 1953.
- RIES, E.: Zur Histophysiologie des Mäusepankreas nach Lebendbeobachtungen, Vitalfärbung und Stufenuntersuchung. Ztschr. f. Zellforsch. 22, 1935.
- ROUILLER, C.: La notion de "microsomes" et le problème de la cellule hépatique révélés au microscope électronique. C. r. Soc. Biol. Paris 145. 1956.
- SAMUEL, J. and HOLMES, Ph.D.: The biology of the frog. New York. 1956.
- SCHNEIDER, C.: Histologie des Froschpankreas. Aus: Lb. d. vergleichenden Histologie der Tiere. S. 806. G. Fischer-Verlag. Jena. 1902.
- SIEKEVITZ, P. and PALADE, G. E.: A Cytochemical Study on the Pankreas of the Guinea Pig. II. Functional Variations in the Enzymatic Activity of Mikrosomes. Journ. biophys. and biochem. Cyt. 4, 309-317. 1958.
- SIEKEVITZ, P.: On the meaning of intracellular structure for metabolic regulat. Ciba Foundation Symp. on Cell Metabolism. 17-45. 1959.
- SJÖSTRAND, F. S. and HANZON, V.: Membrane structures of cytoplasm and mitochondria in exocrine cells of mouse pancreas as revealed by high resolution electron microscopy. Exper. Cell Res. 7, 393-414. 1954.
- SJÖSTRAND, F. S. and HANZON, V.: Ultrastructure of Golgiapparatus of exocrine cells of mouse pancreas. Exp. Cell Res. 7, 415-429. 1954.
- SOLGER, B.: Zur Kenntnis der sezernierenden Zellen der Glandula submaxillaris des Menschen. Anat. Anz. 9. 1884.
- TAKAKI, F., SUZUKI, T., YASUDA, H., OGAWA, K.: Electron-microscopic cyto-histopathology studies on autolytic changes of ultra-cell-structures. (Autolytic changes of pancreatic excretory cells and liver cells of rat). The Tokyo Jikakai School of Medicine II, 27-59. 1955.

- WATSON, Ph.D. and  
MICHEL, D. : Received for publicat. Its Structure and  
Relation to cytoplasm. Membran. 1955.
- ZIMMERMANN, K.W. : Die Speicheldrüsen der Mundhöhle und die  
Bauchspeicheldrüse. Aus: Hdb. d. mikroskop.  
Anatomie des Menschen. V. 1. Teil, 61-244.  
Springer-Verlag. Berlin. 1927.

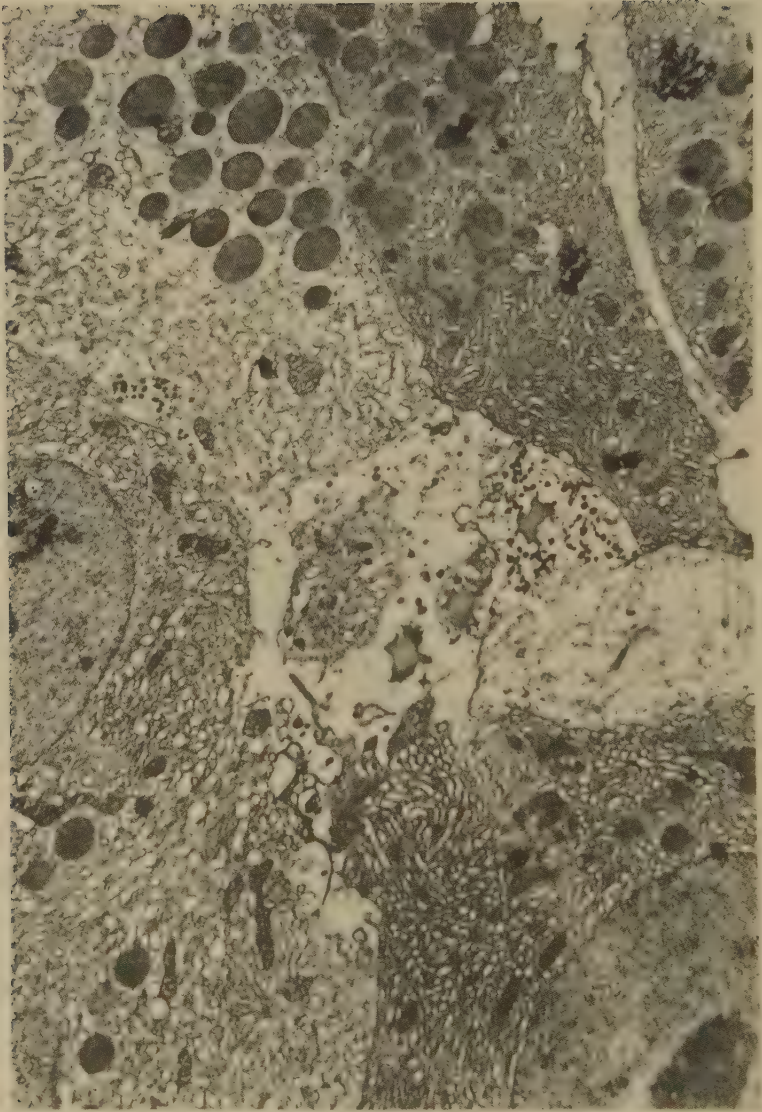


Abb. 1: Übersichtsbild aus dem Pankreas des Frosches mit hellen (HZ) und dunklen (DZ) exokrinen Zellen nebeneinander. In der Mitte 2 kleine Anschnitte von Alpha-Zellen (↓).  
IR = Interstitieller Raum. K = Kern. No = Nukleolus.  
M = Mitochondrien. ZG = Zymogengranula. (1 : 9000).

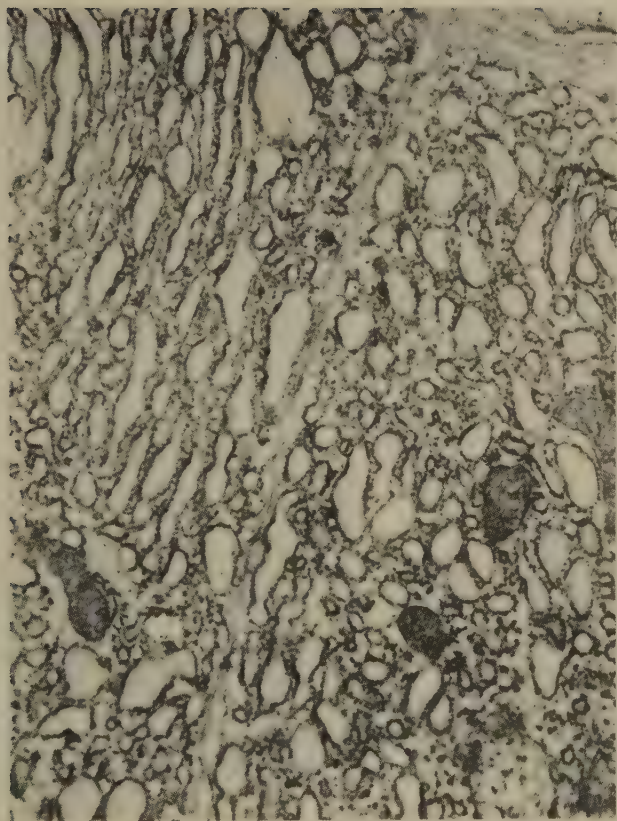


Abb. 2: Teile von 2 exokrinen Pankreaszellen des Frosches. Darstellung des endoplasmatischen Retikulums in Parallelanordnung mit Palade-Granula. (X) - ZM = Zellmembran. (1:30 000).

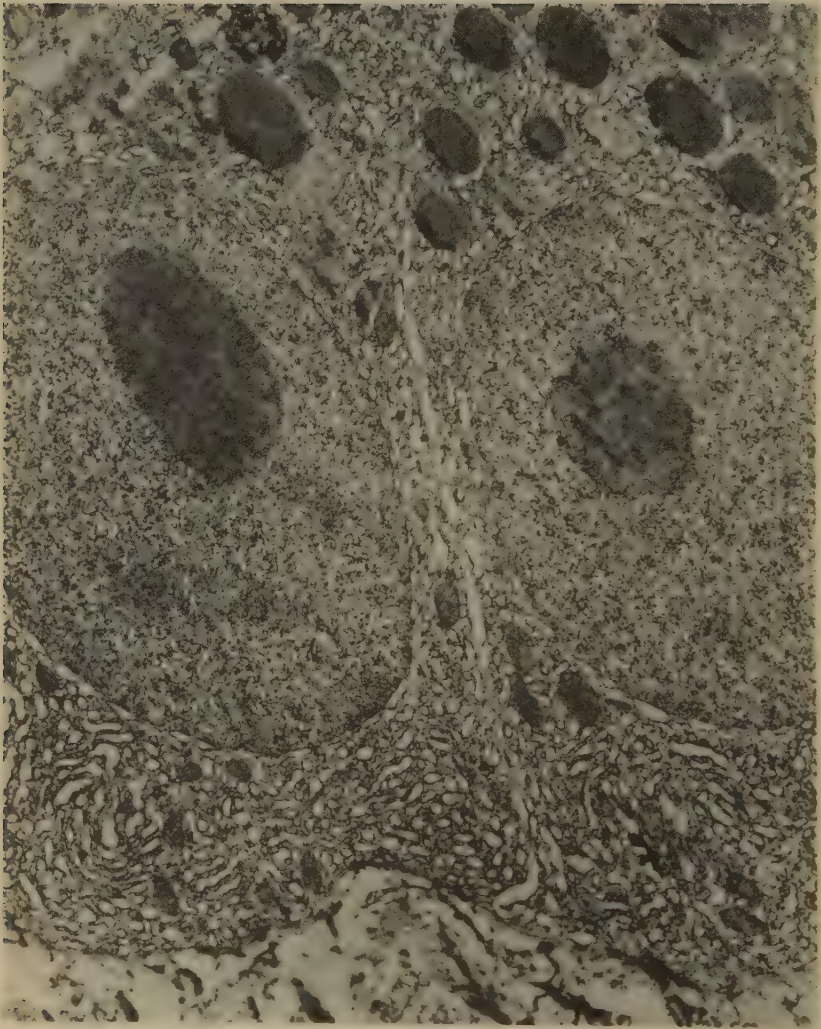


Abb. 3: Teile von 2 Pankreaszellen des Frosches der Basalmembran (BM) aufsitzend. Apical Zymogengranula. Kern mit einem großen Nukleolus. (1 : 15 000).



Abb. 4: Unterschiedliche Anordnung des endoplasmatischen Retikulums in der exokrinen Pankreaszelle des Frosches: Wirbel-, Geflecht- und Parallelanordnung. - Tangentialschnitt durch einen Kernpol (K<sub>1</sub>). Gute Darstellung der perinukleären Cisterne (♣). (1:25 000).

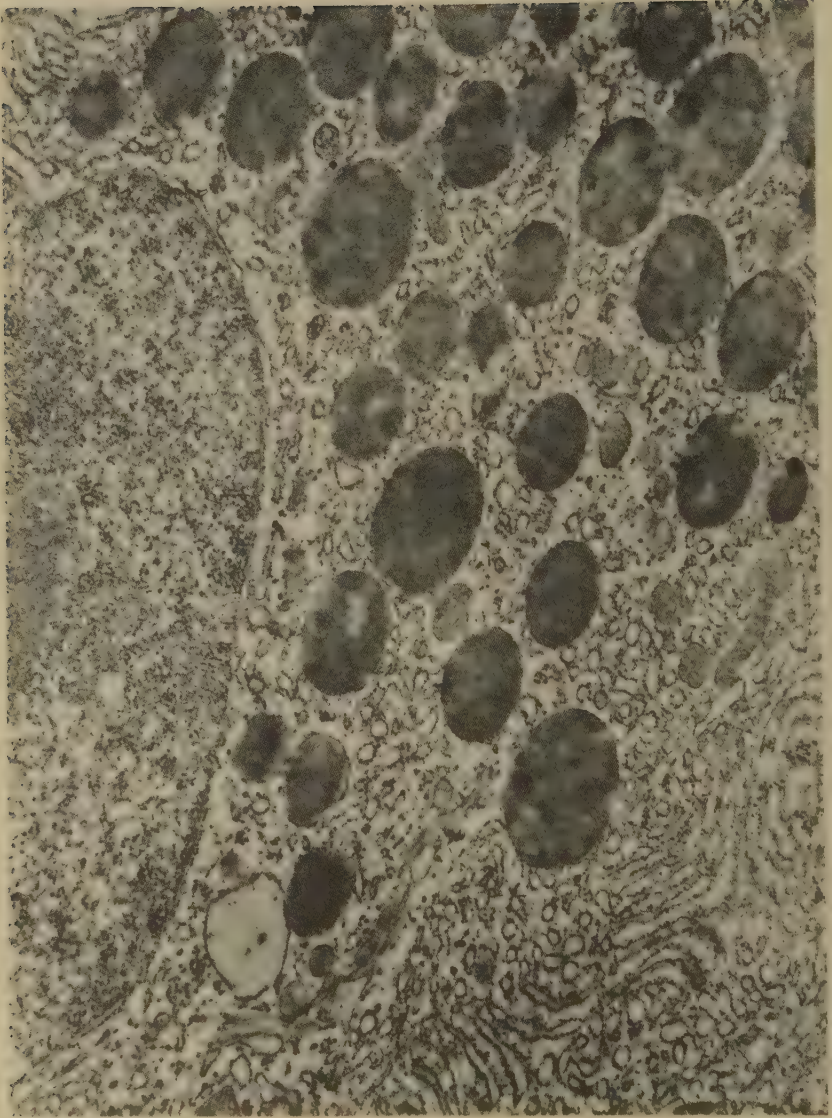


Abb. 5: Zymogengranula von wechselnder Größe mit fleckigen Aufhellungen im Inneren der exokrinen Pankreaszellen vom Frosch. Im unteren Bildabschnitt Darstellung der Golgiregion (G) mit Bläschen und dünnen Schläuchen ohne Palade-Granula. (1: 30 000).

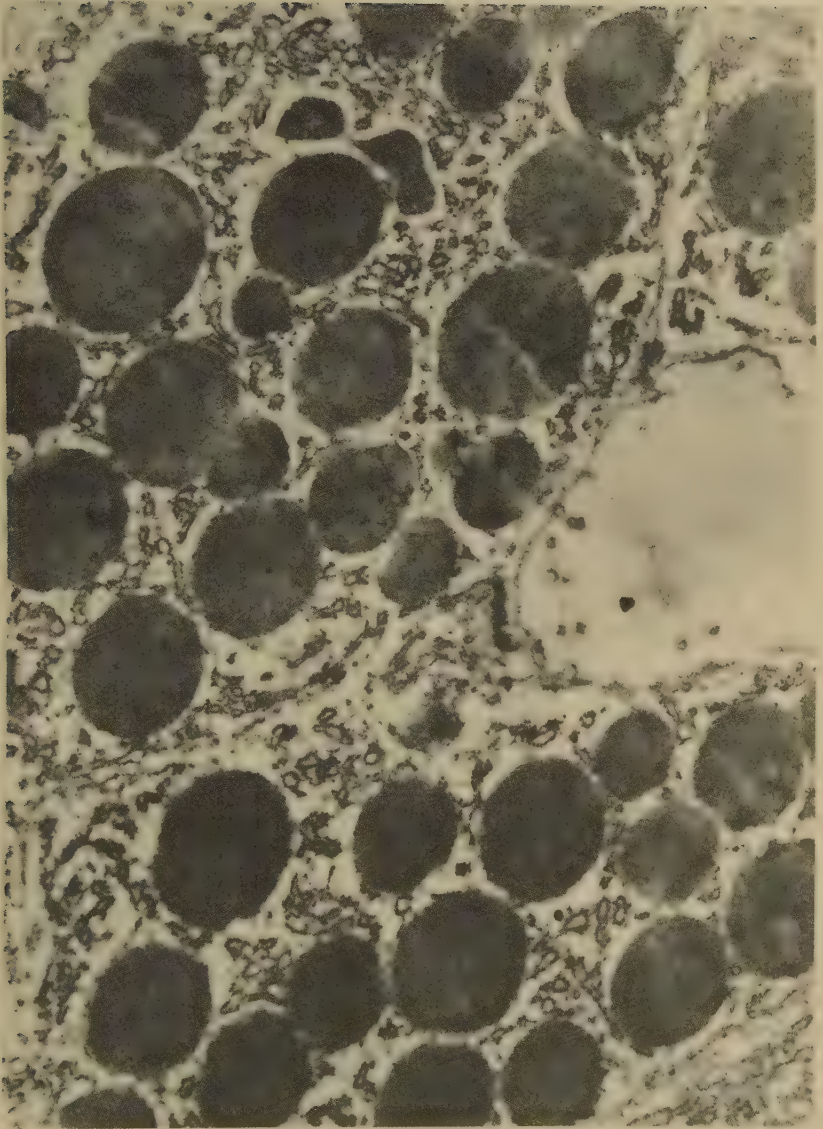


Abb. 6: Zwischen den Zymogengranula aufgelockerte Struktur des endoplasmatischen Retikulums im Zellapex einer exokrinen Pankreaszelle vom Frosch.

SK = Sekretkapillare. (♣) = Schlußleisten. (1 : 30 000).



Herrn Professor Dr. Schwarz, Herrn Dr. Merker und allen  
Assistenten des Forschungsinstitutes für Elektronenmikro-  
skopie danke ich aufrichtig für die Anregungen und das  
Thema meiner Arbeit.



### LEBENS LAUF:

Am 19. November 1935 wurde ich, Charlotte Margot Meese, als Tochter des Kaufmanns Fritz Meese und seiner Ehefrau Charlotte geborene Schob in Döhlen bei Rochlitz geboren. Im Herbst 1942 wurde ich in die Grundschule zu Rochlitz aufgenommen und besuchte daselbst von 1950 - 1954 die Friedrich-Engels-Oberschule. Meine Bewerbungen zum Medizinstudium nach dem Abitur im Juli 1954 wurden von den Universitäten der DDR abgelehnt. Deshalb erwarb ich mir nach einjährigem Schulbesuch an der Sophie-Scholl-Schule in Berlin-Schöneberg die Anerkennung meines Ostabiturs, studierte seit dem Herbst 1955 an der Freien Universität Medizin und legte im Sommer 1961 mein Staatsexamen ab. Seit Oktober 1961 leiste ich meine Medizinalassistentenzeit im Städtischen Krankenhaus Neukölln ab.





